

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1925

THÈSE

N° 127

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Charles GRISEZ

Né le 7 mai 1898 à St-Mandé (Seine)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'ACIDOSE

DANS

LA TUBERCULOSE
PULMONAIRE

Président : M. CARNOT, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

45, RUE CACINE, 45

1925

THE

LIBRARY

OF THE

UNIVERSITY OF

CHICAGO

1891

1892

1893

1894

1895

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1925

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Charles GRISEZ

Né le 7 mai 1898 à St-Mandé (Seine)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'ACIDOSE

DANS

LA TUBERCULOSE

PULMONAIRE

Président : M. CARNOT, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

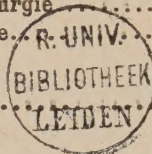
15, RUE RACINE, 15.

1925

LE DOYEN... M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

MM.	
Anatomie.....	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale.....	CUNEO.
Physiologie.....	Ch. RICHET.
Physique médicale.....	André BROCA.
Chimie organique et chimie générale.....	DESGREZ.
Bactériologie.....	BEZANÇON.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale.....	SICARD.
Pathologie chirurgicale.....	LECÈNE.
Anatomie pathologique.....	LETULLE.
Histologie.....	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale.....	RICHAUD.
Thérapeutique.....	CARNOT.
Hygiène.....	Léon BERNARD.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	MENETRIER.
Pathologie expérimentale et comparée.....	ROGER.
Clinique médicale.....	GILBERT
	CHAUFFARD.
	ACHARD.
	WIDAL.
	MARFAN.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies des enfants.....	H. CLAUDE.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale....	JEANSELME.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies du système nerveux.....	TEISSIER.
Clinique des maladies infectieuses.....	DELBET.
Clinique chirurgicale.....	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique.....	LEGUEU.
Clinique urologique.....	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements.....	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.....	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	VAQUEZ.
Clinique thérapeutique médicale.....	SEBILEAU.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	DUVAL.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	SERGEANT.
Clinique propédeutique.....	



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI.....	Pathologie médicale
ALGLAVE.....	Pathologie chirurgicale.
AUBERTIN.....	Pathologie médicale.
BASSET.....	Pathologie chirurgicale.
BAUDOUIN.....	Pathologie médicale.
BINET.....	Physiologie.
BLANCHETIERE	Chimie biologique.
BRANCA.....	Histologie.
BRULÉ.....	Pathologie médicale.
BUSQUET.....	Pharmacologie et ma- tière médicale.
CADENAT.....	Pathologie chirurgicale.
CHAMPY.....	Histologie.
CHIRAY.....	Pathologie médicale.
CLERC.....	Pathologie médicale.
DEBRÉ.....	Hygiène.
I. de JONG.....	Anatomie pathologique.
DUVOIR.....	Médecine légale.
ÉCALLE.....	Obstétrique.
FISSINGER...	Pathologie médicale.
FOIX.....	Pathologie médicale.
GARNIER.....	Pathologie expériment ^{le} .
HARVIER.....	Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER..	Urologie.
HOVELACQUE..	Anatomie.
JOYEUX.....	Parasitologie.

MM.

LABBÉ (Henri).	Chimie biologique.
LARDENNOIS..	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER....	Obstétrique.
LEMAITRE.....	Oto-rhino-laryngologie.
LEMIERRE.....	Pathologie médicale.
LÉVY-SOLAL...	Obstétrique.
LHERMITTE...	Pathologie mentale.
LIAN.....	Pathologie médicale.
MATHIEU.....	Pathologie chirurgicale.
METZGER.....	Obstétrique.
MOCQUOT.....	Pathologie chirurgicale.
MONDOR.....	Pathologie chirurgicale.
MOURE.....	Pathologie chirurgicale.
MULON.....	Histologie.
PHILIBERT....	Bactériologie.
RIBIERRE.....	Pathologie médicale.
RICHET Fils...	Physiologie.
ROUVIÈRE....	Anatomie
TANON.....	Pathologie médicale.
TIFFENEAU ...	Pharmacologie et ma- tière médicale.
VAUDESCAL...	Obstétrique.
VERNE.....	Histologie.
VILLARET.....	Pathologie médicale.
WELTER.....	Ophthalmologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM

GOUGEROT.....	Pathologie médicale.
GUÉNIOT.....	Obstétrique.

MM.

RETTERER.....	Histologie.
ROUSSY.....	Anatomie pathologique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.

AUVRAY..... Clinique chirurgicale.
CHEVASSU Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE Clinique médicale.
LEREBOLLET. Clinique médicale infan-
tile.
LÉRI Clinique médicale.
LÉPER Clinique médicale.

MM.

OMBRÉDANNE. Clinique chirurgicale in-
fantile.
PROUST Clinique chirurgicale.
RATHERY..... Clinique médicale.
SCHWARTZ ... Clinique chirurgicale.
TERRIEN..... Cliniq. ophtalmologique.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM MAUCLAIRE, agrégé.....	{	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.....		Stomatologie.
N.....		Éducation physique.
LEDoux-LEBARD.....		Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

En témoignage de ma reconnaissance et de ma profonde affection.

A MES PARENTS

A MES AMIS

A M. LE PROFESSEUR CARNOT

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'hôpital Beaujon

*Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.*

En respectueux hommage.

A M. LE DOCTEUR PISSAVY

Médecin de l'hôpital Cochin

*Qui nous a permis de suivre dans
son service l'observation de nom-
breux malades. Hommage de notre
reconnaissance.*

A M. LE DOCTEUR MONCEAUX

*Dont les conseils ont guidé nos
recherches dans son laboratoire de
l'hôpital Cochin. Sincère témoi-
gnage de notre reconnaissance.*

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE
L'ACIDOSE
DANS
LA TUBERCULOSE
PULMONAIRE

L'étude de la nutrition azotée des tuberculeux a été entreprise par M. Monceaux à l'hôpital Cochin d'une façon systématique depuis plusieurs années. Dans son livre qui paraissait l'an dernier cet auteur a rassemblé une partie de ses résultats et a exposé la nouvelle théorie qui découle de ses recherches, théorie qui s'appuie sur des centaines de résultats d'analyses obtenus par les méthodes les plus précises de la chimie biologique. Sur les conseils de M. Monceaux, et sous sa direction nous avons spécialement travaillé en vue de cette thèse un des points particulièrement importants de la nutrition azotée des tuberculeux : l'état d'acidose qui se produit chez ces malades, état résultant des troubles de leur métabolisme, sur lequel M. Monceaux a le premier appelé l'attention et montré toute l'importance au point de vue du pronostic et de la thérapeutique.

La première partie de ce travail sera donc consacrée à l'étude du syndrome d'acidose chez les tuberculeux. Dans la seconde partie, nous étudierons

les moyens thérapeutiques d'action pour entraver cette acidose.

Historique. — Quelles étaient donc les idées du monde médical sur la nutrition des tuberculeux avant les travaux de Monceaux ? Nous allons seulement exposer l'opinion classique et la plus répandue parce qu'elle paraît à première vue la plus logique.

Les premiers observateurs furent naturellement frappés de l'état de maigreur et de cachexie auquel parviennent les tuberculeux dans l'évolution de leur mal. Ces amaigrissements, souvent très rapides malgré une alimentation suffisante pour maintenir l'organisme en équilibre faisaient dire et font dire encore que la tuberculose est une maladie de consommation c'est-à-dire que l'on voit le malade se consommer de jour en jour.

La doctrine des combustions ne fit que confirmer ces opinions toutes gratuites : comme l'on constatait chez ces malades (soumis le plus souvent à une suralimentation intense) une élimination urinaire exagérée d'urée on ne tarda pas à affirmer que les tuberculeux étaient des malades dont les combustions étaient considérablement augmentées, qui brûlaient leurs tissus et dont tous les échanges étaient exagérés.

Il faut dire qu'il n'y eut pas d'étude approfondie du métabolisme malgré toute l'importance présentée aussi bien pour le clinicien que pour le biologiste par toute question de nutrition. Il est vrai que l'on ne possédait pas les moyens d'exploration des

diverses fonctions de nutrition comme on peut le faire aujourd'hui. A noter seulement en Allemagne ce travail considérable de Mitilescu qui malgré des résultats analytiques contradictoires conclut que l'organisme tuberculeux brûle plus d'aliments que l'organisme normal.

Aujourd'hui encore, c'est l'opinion classique et courante dans les milieux médicaux que l'amaigrissement du tuberculeux est dû justement à cette exagération des combustions.

Dès le début de ses recherches, M. Monceaux ne tarda pas à s'apercevoir que le problème n'était pas aussi simple. Il appelle de suite l'attention sur un fait clinique en opposition avec la théorie classique : ce sont les améliorations des malades par la cure d'air. L'agent thérapeutique utilisé dans ces conditions : l'oxygène intervenait au contraire pour intensifier les processus d'oxydation, son action bienfaisante était donc paradoxale et en contradiction avec les idées courantes sur la nutrition,

Les résultats des travaux de M. Monceaux dans ces dernières années vinrent confirmer le bien fondé de cette médication oxydante puisqu'il a montré que le tuberculeux loin de présenter des oxydations exagérées est un malade *dont la nutrition est très ralentie.*

Cet état de ralentissement des oxydations entraîne un certain nombre de troubles qui ont été étudiés en détail par M. Monceaux. Nous nous bornerons dans ce travail à l'étude de l'*acidose*.

La fonction uréogénique dans l'organisme normal ; les moyens de l'explorer

Nous serons bref sur cette question de physiologie normale : on sait que sous l'influence des ferments digestifs : pepsine, trypsine, éreptine, les grosses molécules que constituent les matières protéiques alimentaires subissent par hydrolyses successives une démolition qui les réduit en une série de composés plus simples, polypeptides d'abord, acides aminés ensuite. Ces amino-acides vont traverser la muqueuse intestinale, passer dans la circulation et c'est justement à leurs dépens que va se poursuivre l'autre étape de la nutrition, l'assimilation, la reconstruction des protéiques des tissus. En somme deux grands stades dans la physiologie de la nutrition azotée :

1°) Phénomènes cataboliques, dissociations et hydrolyses moléculaires.

2°) Processus anaboliques, travaux de synthèse et de reconstruction avec production d'énergie.

Grâce aux progrès incessants des méthodes de la chimie organique et de la médecine expérimentale, nous commençons à connaître un certain nombre d'étapes des phénomènes cataboliques, mais nous sommes loin encore de pénétrer le mystère des processus anaboliques.

L'uréogénèse. — L'urée est à la fois le composé le plus abondant et le plus simple de la désassimi-

lation des protéiques que l'on rencontre dans l'urine.

Les très nombreuses recherches des physiologistes ont prouvé de bien des façons que ce corps provenait parfaitement du métabolisme des albuminoïdes, mais c'est sur le mécanisme de la formation de l'urée dans l'économie que les théories sont encore divisées.

D'après les tout derniers travaux on admet que les acides aminés de formule
$$\begin{array}{ccc} & \text{R} \cdot \text{CH} \cdot \text{CooH} & \\ & | & \\ & \text{NH}^2 & \end{array}$$
 qui sont

les principaux produits de l'hydrolyse digestive subissent dans une première opération la perte du groupement NH^2 , avec formation d' NH^3 , c'est la *désamination*. C'est justement à partir de cette ammoniacque produite surtout lors de cette désamination et aussi au cours d'autres réactions dans l'organisme que se forme l'urée en passant par le stade carbonate d'ammoniacque.

Revenons à l'opération de la désamination : une fois le groupement NH^2 enlevé, il reste par oxydation au cours de la réaction un acide α cétonique lequel sera transformé ensuite en *corps acétonique* avec un atome de carbone en moins. A l'état normal, tous ces acides produits de déchets sont brûlés par l'organisme.

L'ammoniacque. — Théoriquement, toute l'ammoniacque produite dans les différentes réactions qui lui donnent naissance devrait être transformée en urée. Mais nous savons que les choses ne se passent

pas ainsi et que l'urine normale contient toujours une certaine quantité d'ammoniaque. Celle-ci témoigne de l'imperfection de la fonction uréogénique dont les altérations peuvent fournir au clinicien de précieuses indications. Il est évident que l'abaissement global seul de l'urée urinaire ne saurait mesurer cette fonction, la quantité totale d'urée éliminée variant avec la quantité de protéines ingérées par voie digestive. Pour dévoiler les troubles de l'uréogénèse il faut donc avoir recours à l'étude des *rapports azotés* urinaires.

On s'est longtemps contenté pour mesurer la perfection des échanges de déterminer par deux dosages : celui de l'urée et celui de l'azote total la part qui revient à l'azote uréique dans 100 parties d'azote total. Le rapport $\frac{\text{Azote de l'urée}}{\text{Azote total}}$ ainsi obtenu était désigné sous le nom de coefficient d'oxydation puisqu'on le considérait comme mesurant la perfection de l'oxydation des protéiques. Puis, à la suite des travaux sur l'uréogénèse on adopta l'expression de coefficient ou rapport azoturique qui a l'avantage de ne rien préjuger quant au mode de formation de l'urée.

Les recherches les plus précises, par les meilleures méthodes ont établi que chez l'homme sain, soumis au régime mixte 82 o/o de l'azote urinaire se trouvent à l'état d'urée. Quant aux 18 o/o de l'azote total qui ne sont pas excrétés sous forme d'urée ils sont distribués dans des combinaisons nombreuses, les unes

comme l'ammoniaque, la créatine, l'acide urique, l'acide hippurique, les acides aminés sont connues, les autres encore inconnues sont globalement désignées sous le nom d'« indose urinaire » et le groupe de ces substances entraîne à lui seul plus du $\frac{1}{3}$ de l'azote non uréique soit environ $\frac{1}{15}$ de l'azote total de l'urine humaine normale. En général, on admet que plus la valeur du rapport azoturique est élevée, plus la désassimilation des protéiques est parfaite, le but de cette opération étant de ramener en effet ces produits à un état où le rapport du carbone soit très bas, comme dans l'urée.

Au dessous de 75 il est considéré comme l'indice d'une nutrition anormale. Mais ce rapport ne peut nous renseigner ni sur la nature, ni sur le mécanisme de la perturbation des échanges, même pour la fonction uréogénique. En effet, on peut constater l'abaissement de ce coefficient jusqu'à des volumes très faibles, même avec une uréogénèse normale s'il y a élimination exagérée de corps azotés non uréogènes comme la créatine, l'acide hippurique, etc. qui élèvent le taux de l'azote total.

De même, un coefficient fortement diminué n'est pas le signe d'une dégradation moins parfaite de la molécule protéique, c'est-à-dire la preuve qu'une partie de l'azote plus grande que d'ordinaire est restée sous forme de produits moins simplifiés que l'urée. Si l'on recherche en effet ce qu'est devenu l'azote apparu en moins sous forme d'urée, on constate le plus souvent qu'à ce déficit de l'azote uréique

correspond une augmentation de l'*azote ammoniacal*. Or cette forme d'azote est aussi simplifiée que celle représentée par l'urée ; on ne peut pas donc dire que la désassimilation azotée catabolique a été moins parfaite. Cet excès d'azote ammoniacal peut être imputable à une insuffisance de transformation par la cellule hépatique qui n'a pu l'amener jusqu'au stade urée mais cette ammoniacque a pu servir aussi à neutraliser un excès d'acides produits anormalement, acides que l'organisme malade n'est plus capable de brûler.

Devant ces faits, Arthus, puis Maillard en 1909, proposèrent un autre coefficient appelé coefficient d'imperfection uréogénique et destiné à explorer les réactions que nous venons d'exposer : il exprime la fraction de l'ammoniacque qui a échappé à la transformation en urée.

$$I.u = \frac{\text{Azote ammoniacal}}{\text{Azote de l'urée} + \text{az. ammoniacal}}$$

Pour un sujet soumis au régime mixte sa valeur moyenne est de 6,58 ; pendant le régime lacté il tombe à 4,9 ; pendant le jeûne il peut atteindre 15,5 ce qui signifie que 15,5 0/0 de l'ammoniacque ont échappé à l'uréogénèse parcequ'ils sont restés combinés à des acides organiques que le sujet n'a pas réussi à brûler. On a ainsi une excellente mesure de l'acidose physiologique. La seule objection que l'on puisse faire à ce rapport c'est qu'il ne renferme pas l'azote pourtant éminemment uréogène des acides

aminés ; c'est qu'à l'époque de Maillard on admettait que la présence des amino-acides dans l'urine était tout à fait négligeable.

Depuis lors on s'est aperçu de la place beaucoup plus importante qu'ils pouvaient prendre et Lanzenberg en 1912 dans sa thèse montra tout l'intérêt qu'il y avait à faire entrer dans le rapport de Maillard l'azote des acides aminés ; son nouveau coefficient s'exprime ainsi :

$$\frac{\text{Az de l'ammoniaque} + \text{Az. des acides aminés}}{\text{Az de l'urée} + \text{Az ammoniacal} + \text{Az. des acides aminés.}}$$

C'est ce rapport qui traduit le plus fidèlement les troubles de l'uréogénèse et la production de l'ammoniaque. Lanzenberg en a fait une étude générale, Monceaux l'a particulièrement étudiée dans la tuberculose. Nous en donnerons nous même également les résultats dans cette affection.

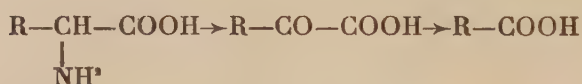
Les dérivés cétogènes et cétoniques

Dans l'étude de l'acidose, la caractérisation de l'acétone et de ses produits connexes vient logiquement après l'exploration de la production de l'ammoniaque.

Ces corps ont leur origine dans le métabolisme des graisses d'abord, l'oxydation des acides gras aboutissant à ces stades, comme le montrent les travaux de Dakin et de Friedmann dans ces dernières années.

S'il se produit des troubles dans ces oxydations successives, si l'organisme ne peut plus brûler entièrement ces acides cétoniques formés, ceux-ci sont éliminés et passent dans l'urine après qu'une partie en a été neutralisée par une surproduction d'ammoniaque.

Les corps acétoniques peuvent également prendre naissance aux dépens des protéiques au cours de la désamination : les acides aminés perdent leur groupement NH^2 sous forme d' NH^3 et par oxydation il reste un acide α cétonique qui par une nouvelle oxydation sera transformé en un acide plus court d'un maillon carboné qui est un *corps acétonique*.



Normalement, ces acides cétoniques produits du métabolisme des graisses ou des protéiques sont brûlés dans le foie et dans les tissus. Une diminution dans les processus d'oxydation, une altération hépatique peuvent empêcher cette combustion : ces corps passent alors dans l'urine en plus ou moins grande proportion et déterminent alors un syndrome d'acidose.

On pensait que l'acidose se rencontrait surtout dans le diabète, mais on connaît maintenant de nombreuses affections s'accompagnant de ce syndrome presque toujours lié d'ailleurs à une insuffisance hépatique.

Nous en reparlerons dans l'étude pathologique de

nos résultats et nous montrerons que l'on peut mettre en évidence dans l'urine des tuberculeux des petites quantités d'acétone comme l'a montré déjà M. Monceaux.

ETUDE DE L'ACIDOSE CHEZ LES TUBERCULEUX

Nous avons effectué cette étude à l'Hôpital Cochin dans le service du Dr Pissavy au Laboratoire de M. Monceaux. Nos examens ont porté sur des tuberculeux adultes, à tous les stades de leurs évolutions cliniques et nous distinguerons ces tuberculoses au début, les tuberculoses en évolution et la période ultime de la maladie.

Nous ne parlerons pas du rapport azoturique dont l'établissement demande des dosages délicats et extrêmement précis. M. Monceaux a d'ailleurs montré la diminution de ce rapport chez les grands malades : le tuberculeux fournit moins d'urée qu'un sujet normal, mais plus d'azote total ce qui témoigne de l'élimination par l'urine de grosses molécules de composés azotés que l'organisme tuberculeux n'a pas été capable de transformer jusqu'au stade urée.

Sur les conseils de M. Monceaux, nous nous sommes bornés à l'étude de l'ammoniaque et du coefficient de Maillard-Lanzenberg qui permet d'apprécier la quantité d'ammoniaque formée par rapport à l'urée et fournit des faits du même ordre beaucoup plus facilement.

M. Monceaux dans son livre donne une importante statistique de dosages d'ammoniaque dans l'urine des tuberculeux où l'on voit d'une manière très nette que même chez les tuberculeux peu atteints l'élimination est augmentée. Cette élévation va toujours en s'intensifiant quand la maladie s'aggrave puisque les valeurs les plus élevées du coefficient d'acidose de Lanzenberg se rencontrent dans la période ultime.

Nous ne pouvons que confirmer ces résultats d'une importance considérable pour comprendre les troubles de la nutrition des tuberculeux.

Comment expliquer cette production anormale d'ammoniaque ? D'après ce que nous avons exposé plus haut deux processus peuvent être invoqués, et peuvent même se superposer.

1° Une insuffisance fonctionnelle du foie considéré comme organe transformateur d' NH^+ en urée ;

2° Une intoxication acide résultant de la production de composés acides dans l'organisme.

Dans le premier cas, l'ammoniaque ne devient plus précurseur de l'urée et passe dans l'urine à l'état de carbonate d'ammoniaque, c'est un signe de grande insuffisance hépatique.

Dans le second cas, nous sommes en présence d'un autre phénomène. On peut observer que l'ingestion d'acides minéraux comme les limonades acides, le régime carné augmentent la proportion d'ammoniaque urinaire ; par contre l'ingestion d'alcalis ou le régime végétarien la diminuent. On peut

constater également corrélativement à l'augmentation de l'ammoniaque la diminution de l'urée.

Nous sommes en présence d'un phénomène général : la neutralisation par l'ammoniaque est le mécanisme par lequel l'organisme résiste à l'intoxication par les acides. Plus la quantité de ces acides est grande plus ils fixent d'ammoniaque qui se trouve ainsi soustraite à la formation de l'urée.

Les acides peuvent provenir de l'alimentation, les acides minéraux en particulier, mais ils peuvent également provenir de la désassimilation et traduire ainsi un état *d'acidose* consécutif à une *insuffisance dans les oxydations*, ces acides comme nous l'avons vu devant être normalement brûlés.

Parmi ces acides, ceux qui présentent la combustion la plus difficile sont ceux qui comme l'acide benzoïque, les acides acétoniques se produisent au cours du jeûne ou d'une mauvaise nutrition azotée et s'emparent ainsi de l'ammoniaque pour leur neutralisation, ce qui en augmente la teneur de l'urine.

Nous devons également parler des travaux tout récents sur un autre mode de production de l'ammoniaque.

Folin fit d'abord remarquer que bien que l'urine renferme toujours une assez notable proportion de sels ammoniacaux, le sang circulant en contient à peine. Ainsi s'ébaucha une théorie du rôle ammoniaciformateur du rein. Le rein dans certaines conditions aurait la propriété de décomposer l'urée. Il en tirerait l'ammoniaque destinée à la neutralisation des

acides. Cette hypothèse fut approuvée par Nash et Bénédict puis par Ambard et Schmidt. Le rein ne se comporterait donc pas seulement comme un émonctoire mais à son niveau se produirait des transformations chimiques importantes.

Selon cette hypothèse le coefficient de Maillard-Lanzenburg perdrait un peu de signification de test hépatique *mais il conserve tout son intérêt en tant que coefficient d'acidose*, M. Monceaux va publier d'ailleurs bientôt ses recherches sur cette importante question en comparant les valeurs au coefficient de Maillard avec le P. H.

Le coefficient d'acidose dans la tuberculose pulmonaire

Voici la technique que nous avons suivie :

Le malade ayant été examiné cliniquement nous savions à quelle forme de bacilliose appartenait son cas et à quel degré d'évolution il était parvenu.

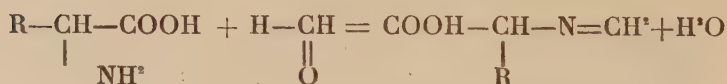
Monceaux distingue trois catégories de malades selon leur degré, personnellement nous avons surtout pratiqué nos dosages chez des bacillaires en évolution où à la période ultime de la maladie.

Pour la récolte des urines les sujets disposaient de bocalx contenant soit du fluorure de sodium soit du toluène pour arrêter les fermentations ammoniacales pouvant se produire. Les urines de vingt-quatre heures étaient traitées le plus rapidement possible après leur arrivée au laboratoire. Pendant

ce temps le régime et la température était soigneusement notés.

Méthodes de dosage. — Sur les conseils de M. Monceaux nous avons utilisé la même technique dont il s'est servi et dont il a une grande expérience : c'est la méthode de Sorensen. Pour l'établissement du coefficient d'acidose nous avons à doser l'ensemble de l'azote ammoniacal + l'azote des acides animés pour plus de facilité nous l'appellerons l'azote titrable au formol.

L'action du formol sur les amino-acides demande quelques explications : Von Hugo Schiff dans une série de travaux a montré que si l'on ajoutait du formol neutre à des solutions neutres d'amino-acides ces solutions prenaient une certaine acidité. Le formol bloque la fonction basique et la combinaison méthylénique qui a pris naissance dans la réaction se comporte comme un acide monobasique :



Sorensen a déterminé avec soin ces conditions de la réaction et il préconise avec la phénol-phtaléine comme indicateur de pousser ce virage jusqu'à la teinte *rouge forte* pour avoir la meilleure approximation car cette méthode n'a rien d'absolu. En effet si elle est pratiquement exacte pour un seul acide aminé en solution, le glycolle par exemple il n'en est pas de même lorsque l'on a un mélange d'acides

aminés, le formol ne se comportant pas de même vis-à-vis des différents acides aminés.

Devant ces causes d'erreur, Mestrezat a modifié la technique en établissant un témoin pour apprécier le virage. C'est cette méthode que nous avons utilisée, la voici :

1° *Elimination des phosphates et des carbonates.* — Cinquante centimètres cubes d'urine sont introduits dans une fiole jaugée de 100 centimètres cubes. On additionne ce volume de 2 grammes de chlorure de baryum pulvérisé et de 2 gouttes de phtaléine du phénol en solution de 1 o/o dans l'alcool et on agite. Quand le chlorure de baryum est dissous on ajoute à l'ensemble un excès d'eau de baryte saturée (5 cmc. en plus de la quantité nécessaire pour amener le virage de la phtaléine) puis on bouche la fiole qu'on laisse un quart d'heure au repos.

On complète alors à 100 centimètres cubes, on filtre et on fait une titration au formol sur 20 centimètres cubes de filtrat (lesquels représentent une prise d'essai de 20 centimètres cubes d'urine).

2° *Titrage au formol.* — A ces 20 centimètres cubes de filtrat on ajoute 10 gouttes de solution de phénol-phtaléine et goutte à goutte de l'acide chlorhydrique dilué jusqu'à décoloration puis de la soude $\frac{N}{10}$ jusqu'à l'apparition d'une teinte rose pâle. A ce moment on verse d'un trait 10 centimètres cubes de formol à 40 o/o neutralisé mais non étendu d'eau, ce qui provoque la décoloration. On verse alors à la

burette la soude $\frac{N}{10}$ jusqu'à teinte rose persistante. A partir de cet instant on continue à verser la soude par 2 gouttes à la fois jusqu'à ce que l'on obtienne une teinte rouge correspondant à celle du *témoin*.

Soit N le nombre de centimètres cubes nécessaires pour arriver à ce résultat ; ce chiffre diminué des 0,3 ou 0,4 centimètres cubes de soude $\frac{N}{10}$ employés pour colorer le témoin donnera le volume de soude employé à la neutralisation des fonctions acides libérées par le formol. Pour tenir compte du retard apporté par la présence des sels ammoniacaux on augmente le nombre trouvé d'un centième et on le multiplie par 0,0014 pour exprimer en azote le poids d'azote amino-ammoniacal contenu dans 10 centimètres cubes d'urine ou ce qui revient au même multiplier le nombre trouvé par 0,001414 soit :

$$p = (N - n) 0,001414$$

Témoin — Le témoin dont la coloration permet d'apprécier la fin de l'opération est obtenu de la façon suivante : 10 centimètres cubes de formol sont additionnés de 20 à 30 centimètres cubes d'eau distillée bouillie de façon à réaliser un volume voisin du volume final de la prise d'essai, puis de 10 gouttes de solution de phtaléine et enfin de 0 cmc. 3 à 0 cmc. 4 de soude $\frac{N}{10}$.

On obtient par cette méthode des chiffres plus

élevés d'azote titrable au formol que par la méthode de Ronchèse.

Ces considérations analytiques terminées passons aux résultats obtenus :

Dans son livre M. Monceaux cite un nombre considérable de ses résultats. Chez les malades tout à fait au début de l'infection et soumis au régime mixte il a trouvé des chiffres tout à fait normaux : 5,3 à 6. Pour les malades en évolution il ne trouve plus qu'environ 30 o/o de rapports normaux, des coefficients de 6,6 et 7 sont fréquents. Chez ses grands malades tous les rapports sont au-dessus de 7, certains atteignant même les valeurs considérables de 13 à 19.

Nous allons donner les résultats de nos observations. Nous nous hâtons de dire qu'ils ne font que confirmer ceux déjà publiés par M. Monceaux.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

Pavillon Claude Bernard, salle Hanot, n° 1.

M. Chag..., 17 ans. Début par hémoptysies répétées. Toux abondante, crache peu. Température 37°5-38°5. Pas d'anorexie ni d'amaigrissement ni de troubles gastro-intestinaux. Sueurs nocturnes abondantes.

Bacilliose prédominant au sommet droit. Bon état général mais poids en décroissance.

Examen des urines. — Volume : 1 litre, aspect jaune-rougeâtre, limpides avec dépôt d'urates.

Densité : 1027

Urée : par litre 39 gr. 36

Azote de l'urée : AzU : par litre 18 gr. 34

Ammoniaque dosée au formol : NH⁴F : par litre 1 gr. 97

NF 1 gr. 62

Coefficient d'acidose : 8,11

OBSERVATION II

Pavillon Potain, salle Woillez, n° 10.

Mme Blo..., 29 ans. Mal de Pott dorso-lombaire, abcès froids depuis 4 ans. Premier séjour dans le service en décembre 1922 où fut constaté une bacilliose bilatérale. Est rentrée dans le service en mars. Grosses lésions^c pulmo-

naires prédominant à gauche. Corps thyroïde légèrement hypertrophié. Nombreux B. K.

Examen des urines. — Volume des 24 heures : 700 centimètres cubes jaune ambré, louches, dépôt peu abondant.

Densité : 1018

Urée : par litre 16 gr. 66

AzU : — 7 gr. 76

NH⁴F : — 0 gr. 704

NF : — 0 gr. 580

Coefficient d'acidose : 6,95

OBSERVATION III

Pavillon Potain, salle Woillez, n° 15.

Mme Sim..., 27 ans, employée de ministère. Anémie marquée depuis plusieurs années. Crachats hémoptoïques avec toux abondante et points de côté droit. Peu d'appétit. Etat général médiocre. Température 37-40 degrés. Bacillose bilatérale avec perte de substance aux deux sommets.

Examen des urines. — Volume des 24 heures : 750 centimètres cubes rougeâtres, troubles avec léger dépôt.

Densité : 1021

Urée : par litre 24 gr. 30

AzU : — 11 gr. 32

NH⁴F : — 0 gr. 935

NF : — 0 gr. 769

Coefficient d'acidose : 6,37

OBSERVATION IV

Pavillon Potain, salle Woillez n° 1

Mme Vig..., 16 ans, tricotteuse. Toux et amaigrissement

depuis quelques mois avec altération marquée de l'état général. Température 38 degrés, nombreux B.K. dans les crachats. Bacilliose du poumon droit, légère réaction biliaire seulement à gauche.

Examen des urines. — Volume des vingt-quatre heures : 1.100 cmc. rougeâtres, troubles, abondant dépôt.

Densité : 1019

Urée : par litre 17 gr. 25

AzU : — 8 gr. 31

NH⁴F : — 1 gr. 17

NF : — 0 gr. 962

Coefficient d'acidose : 10,37

OBSERVATION V

Pavillon Claude Bernard, salle Dujardin n° 13.

M. Ra..., 44 ans, marchand forain. Myocardite spécifique hypotensive. La bacilliose a débuté par anorexie marquée, amaigrissement et expectoration abondante matinale. Nombreux B.K. Lésions pulmonaires bilatérales, prédominant à droite. Rate perceptible. Foie douloureux à la pression.

Volume des vingt-quatre heures : 550 cmc. très troubles, dépôt.

Densité : 1025

Urée : par litre 23 gr. 71

AzU : — 11 gr. 04

NH⁴F : — 1 gr. 95

NF : — 1 gr. 60

Coefficient d'acidose : 12,69

OBSERVATION VI

Claude-Bernard, salle Hanot n° 3.

M. Van..., 30 ans, serrurier. Bacillose bilatérale avec nombreux signes à gauche. Fébrile. Etat général médiocre. Crachats hémoptoïques avec nombreux B.K. Amaigrissement régulier.

Examen des urines. — Volume des 24 heures : 1900 cmc. jaune ambré, louches, dépôt peu abondant.

Densité : 1010

Urée : par litre 10 gr. 98

AzU : — 5 gr. 11

NH³F : — 0 gr. 616

NF : — 0 gr. 507

Coefficient d'acidose : 9,01

OBSERVATION VII

Claude Bernard, salle Dujardin n° 6.

M. Bl., Pierre 23 ans, machiniste de tramway.

Début de la maladie remonte à quelques mois. Sujet très amaigri avec mauvais état général, pas d'appétit, constipation, laryngite, sueurs profuses.

Très nombreux bacilles.

Tuberculose à forme broncho-pneumonique prédominant au poumon droit où l'on note en avant des râles sous-crépitants dans tout le champ pulmonaire et un souffle cavitairé sous-claviculaire ; en arrière des râles sous-crépitants et un souffle scissural. A gauche, en avant et en arrière, quelques

râles disséminés. — Foie augmenté de volume. Réflexes normaux.

Examen des urines. — Volume des vingt-quatre heures 750 centimètres cubes jaune rougeâtre, troubles avec abondant déppt.

Densité : 1824

Urée : par litre 18 gr. 94

AzU : — 8 gr. 82

NH³F : — 1 gr. 91

NF : — 1 gr. 58

Coefficient d'acidose : 15,19

C'est le coefficient le plus élevé que nous avons obtenu, l'état du malade étant d'ailleurs extrêmement grave, étant en période de broncho-pneumonie terminale.

Nous pourrions multiplier les exemples à l'infini, les résultats sont toujours des plus nets surtout chez les grands malades.

Pourtant ce n'était pas l'opinion admise : Lanzenberg lui-même dans sa thèse cite son rapport comme étant diminué dans la tuberculose, mais il ne donne que quelques observations. Il y aurait donc d'après lui hypoacidose : le tuberculeux en perdant les sels basiques de son squelette neutraliserait ainsi ses acides et l'ammoniaque alors serait transformée en urée d'où abaissement du coefficient.

M. Monceaux a discuté ces hypothèses. Nous nous rallions pleinement à ses idées, c'est bien d'un état d'acidose que souffrent les tuberculeux, la présence de l'acétone dans leurs urines le confirme.

L'insuffisance d'oxydation des acides est liée le plus souvent à une insuffisance hépatique, *mais pas*

toujours. On peut rencontrer des tuberculeux en état d'acidose ne présentant pas de signes nets cliniques ou chimiques d'insuffisance hépatique. Nous pensons dans ce cas que ce sont les *oxydations tissulaires* qu'il faut incriminer, oxydations dont l'importance est également considérable et que l'on oublie trop souvent. Le foie est beaucoup, mais il n'est pas tout et les tissus méritent également considération. De toute façon le résultat est le même. La quantité d'ammoniaque employée à la neutralisation des acides est soustraite à l'uréogénèse ce qui entraîne la diminution de l'urée : en somme, plus grand est le déchet de l'uréogénèse, plus grande est l'acidose. Une des particularités les plus intéressantes du coefficient d'acidose c'est qu'il permet de suivre la nutrition du malade avec une grande précision. C'est ainsi qu'on le voit s'élever régulièrement à mesure que la maladie progresse pour atteindre ses valeurs maxima à l'approche de la mort, il constitue ainsi un excellent moyen de pronostic. Exemple :

Mme R..., salle Woillez, n° 15.

Coefficient le 1^{er} mai : 5,87.

Coefficient le 7 mai : 7,53.

Coefficient le 12 mai : 10,77.

Mort le 20 mai.

Dans les poussées évolutives l'élévation se produit très rapidement.

Inversement, si l'état général du malade s'améliore, si les oxydations se font d'une manière plus

intense, on voit le rapport descendre et revenir aux chiffres normaux. Pour M. Monceaux, *c'est le meilleur critérium d'une amélioration de la nutrition.*

Nous en donnerons tout à l'heure des preuves à la suite des médications agissant sur les oxydations (corps thyroïde). M. Monceaux a constaté également les mêmes diminutions à la suite des cures d'air ou d'autres médications oxydantes, nous y reviendrons tout à l'heure.

LES DÉRIVÉS CÉTOGÈNES ET CÉTONIQUES DANS LA TUBERCULOSE

Nous avons exposé plus haut la production de ces corps dans l'organisme : ils ont leur origine dans les graisses et les matières protéiques. Dans son livre « Digestion et nutrition » le professeur Roger montre que les véritables producteurs de corps acétoniques sont les matières azotées. L'observation clinique et l'expérimentation sur les animaux le démontrent amplement ; c'est l'ingestion de viande qui chez l'homme sain et surtout chez le diabétique fait apparaître l'acétonurie. Ceci nous amène à parler du lien de formation des corps acétoniques. Comme on voit le foie intervenir tout le long du métabolisme des acides aminés et comme l'azote aminé urinaire augmente quand le foie est touché on comprend que l'on ait vu dans cette glande l'organe désaminant par excellence et que la clinique ait fait de l'épreuve de l'amino-acidurie provoquée un moyen d'exploration fonctionnelle du foie. Quand la destruction des corps résultant de la désamination est entravée comme dans le diabète il y a accumulation des dérivés acétoniques dans la sang et passage dans l'urine.

Mais c'est surtout dans les acidoses non diabétiques que la relation avec l'insuffisance hépatique a été aperçue pour la première fois et se montre avec le plus d'évidence.

De très nombreux auteurs ont publié des observations très nettes sur ce sujet. C'est ainsi que l'on connaît l'acidose des vomissements cycliques, l'acidose de la grossesse, l'acidose au cours de certains états infectieux (appendicite, suppurations) l'acidose post-chloroformique, l'acidose au cours d'affections hépatiques graves etc... On ne peut douter de la relation qui existe entre l'acidose et l'insuffisance fonctionnelle du foie : en effet, dans tous les cas en même temps que les réactions d'acidose on trouve des indices d'altération du foie : sub-ictère, hypertrophie du foie, urobilinurie, hyperammoniurie et amino-acidurie.

D'autre part, ces recherches anatomo-pathologiques du foie des sujets morts d'acidose ou ayant présenté de l'acidose au cours de l'évolution de leur maladie ont montré de nombreuses lésions de ce organe. C'est le plus souvent une dégénérescence graisseuse profonde, pouvant également l'accompagner de sclérose. Physiologiquement la relation est facile à comprendre vu ce que l'on sait de la destruction et de la formation des corps acétoniques dans le foie. Nous ne serons donc pas surpris de rencontrer l'acétone dans l'urine des tuberculeux, leurs lésions graisseuses ou scléreuses du foie étant très fréquentes.

Recherche de l'acétone. — La réaction de Legal utilisée le plus souvent pour la recherche de l'acétone est une réaction peu sensible, insuffisante pour déceler les acétonuries légères qui sont les plus fréquentes.

Nous avons utilisé la technique très simple de M. Bougault et Gros. Sur une plaque de verre on place un cristallisateur de 100 à 200 centimètres cubes contenant l'urine à examiner. Ce cristallisateur supporte un triangle de verre sur lequel repose une petite capsule ou un verre de montre contenant 10 centimètres cubes de *réactif de Nessler*. On recouvre le tout d'une cloche et on abandonne pendant un temps suffisant. Si le liquide contient de l'acétone au bout d'une heure ou deux suivant la température il se forme dans le réactif un trouble suivi d'un *précipité jaune* caractéristique.

Cette réaction extrêmement sensible a permis aux auteurs de montrer que l'urine normale ne renferme pas d'acétone ou du moins une quantité inférieure à 1 milligramme par litre.

Nous avons suivi cette technique en prenant soin d'aciduler l'urine par l'acide acétique afin d'éviter le dégagement d'ammoniaque qui pourrait nuire à la netteté de la réaction. Dans ces conditions, avec toutes les urines de nos tuberculeux examinés, période d'état et période ultime, nous avons obtenu le précipité jaune caractéristique de l'acétone. Chez les grands malades, en quelques heures

il est formé, chez d'autres, il faut attendre vingt-quatre heures.

L'urine des tuberculeux renferme donc de petites quantités d'acétone et si nous n'avons jamais rencontré de grosses acétonémies la présence de ce corps est suffisante pour témoigner de l'état d'acidose de ces malades et s'accorde tout à fait avec l'augmentation, de l'ammoniaque. D'après ce que nous avons vu cet état est en relation directe avec l'insuffisance fonctionnelle du foie.

Les acides organiques de l'urine des tuberculeux

Nous allons compléter cette étude de l'acidose par ces considérations sur l'acidité urinaire qui seront la confirmation des idées précédentes.

Les auteurs ont établi que l'*hypo-acidité* urinaire est la règle chez les tuberculeux et que l'acidité apparente à la phtaléine diminue à mesure que la tuberculose évolue. Nous ne citerons pour mémoire que les travaux de H. Labbé et Vitry et les thèses de Mlle Solovieff et Tarkakowski. Mais par contre on constate que si l'on fait le rapport $\frac{\text{acidité organique}}{\text{acidité totale}}$ il passe de 41 (normale) à 65 (tuberculeux avérés). De même le rapport $\frac{\text{azote aminé}}{\text{acidité totale}}$ passe de 0,095 à 0,191 en allant vers la mort.

G. Vitry a repris l'étude des acides organiques

dans la tuberculose par la méthode de van Hyke et Palmer.

Voici le principe : on agite l'urine avec de la chaux ; on filtre ; les acides organiques sont à l'état de sels solubles, on les titre en les déplaçant par $\text{HCl } \frac{\text{N}}{10}$ qui est un acide fort. Quand il est en excès on observe le virage de l'orangé IV employé comme indicateur. On exprime les résultats en centimètres cubes d' $\text{HCl } \frac{\text{N}}{10}$ par vingt-quatre heures ; la normale est de 300 à 500.

Voici les résultats publiés par Vitry.

Malades	Acidité organique par jour	Acidité organique urée	Acidité apparente en SO_4H^2
1 ^{re} catégorie : grands malades.....	669	71	0,78
2 ^e catégorie : état moins grave.....	570	80	0,94
3 ^e catégorie : malades non fébriles..	498	50	1,03

Il résulte donc de ces résultats que l'acidité organique reste chez les tuberculeux ouverts sensiblement dans les limites de la normale : 300 à 500 mais *augmente* à mesure que la maladie progresse.

L'augmentation est surtout sensible si l'on établit le rapport $\frac{\text{acides organiques}}{\text{urée}}$ comme l'a conseillé

Goiffon et dont la moyenne est 30.

Sous l'influence de la tuberculose conclut Vitry des troubles de la nutrition se produisent et toute

une série de corps acides qui normalement sont neutralisés et brûlés passent dans l'urine.

Nous trouvons donc là encore la vérification des résultats de Monceaux d'une façon élégante.

L'acidose des tuberculeux nous semble maintenant suffisamment prouvée par tout cet ensemble d'arguments.

Les moyens thérapeutiques d'action sur l'acidose

Les résultats obtenus lors de l'étude de l'acidose dans la tuberculose appellent l'attention sur le chimisme des autres états analogues et en particulier dans les troubles de la nutrition des myxœdémateux. Lanzenberg a justement recherché dans sa thèse la valeur de son coefficient dans les états thyroïdiens, ses conclusions sont formelles :

1° Son coefficient présente des valeurs élevées dans le myxœdème.

2° L'opothérapie thyroïdienne détermine l'abaissement de l'acidose.

Les syndromes urinaires que l'on observe dans ces états sont tout à fait superposables à ceux que nous avons décrits dans la tuberculose. Ceci nous entraînerait dans les considérations du rôle du corps thyroïde dans la tuberculose et de la synergie existant entre le foie et le corps thyroïde. M. Monceaux en parle longuement dans son livre mais ceci est en dehors de notre sujet. Toujours est-il c'est que le

corps thyroïde agissant comme régulateur du métabolisme de l'iode doit avoir une grande importance dans les réactions d'oxydation où l'iode agit comme catalyseur.

Devant ces constatations M. Monceaux s'est demandé si en administrant de la poudre de thyroïde aux tuberculeux on modifierait leur acidose. Les malades ayant été examinés et le coefficient d'acidose établi, il donne pendant huit jours 5 centigrammes de poudre de thyroïde Choay.

Au bout de huit jours un nouvel examen des urines était pratiqué. De cette façon Monceaux constata dans de nombreux cas avec une extrême netteté l'amélioration considérable du syndrome d'acidose dont souffraient les malades. En procédant de la même façon nous avons obtenu des résultats sensiblement superposables. Voici quelques observations :

OBSERVATION IX

Pavillon Claude-Bernard, salle Dujardin, n° 8

M. Bout. . . , 54 ans. Début par pleurésie droite, fatigue et amaigrissement marqués depuis. Anorexie. Etat fébrile. Nombreux B. K. dans les crachats. Bacilliose prédominant à droite. Emphysème.

Examen des urines le 18 octobre. — Volume de vingt-quatre heures 1.250 centimètres cubes jaune ambré, louches sans dépôt.

Densité : 1020

Urée par litre : 14 gr. 82

Az U : — 6 gr. 90

NH³F : — 0 gr. 827

NF : — 0 gr. 680

Coefficient d'acidose : 8,82.

Urines du 26 octobre, après deux jours de traitement avec 0 gr. 05 de poudre de thyroïde par jour :

Volume 1.000 centimètres cubes jaunâtre, louches, sans dépôt.

Densité : 1.025

Urée par litre : 14 gr. 76

AzU : — 6 gr. 87

NH³F : — 0 gr. 668

NF : — 0 gr. 549

Coefficient d'acidose : 7,54.

Le régime étant bien entendu le même on note la diminution très nette de l'acidose.

OBSERVATION X

Claude Bernard, salle Dujardin, n° 11

Harin..., 33 ans, tapissier. Tousse depuis février. Anorexie et amaigrissement. Etat général et gastro-intestinal bon. Nombreux B. K. dans les crachats. Bacillose bilatérale étendue avec perte de substance à droite.

Examen des urines le 1^{er} octobre. — Volume des vingt-quatre heures 2.750 centimètres cubes jaune pâle, louches, sans dépôt.

Densité : 1005

Urée par litre : 2 gr. 71

AzU : — 1 gr. 26

NH⁴F : — 0 gr. 158

NF : — 0 gr. 13

Coefficient d'acidose : 9,35.

Malade au régime végétarien.

Le 4 octobre il est soumis au traitement thyroïdien.

Examen des urines le 18 octobre. — Volume des vingt-quatre heures 1800 centimètres cubes jaune pâle, louches, sans dépôt.

Densité : 1.005

Urée, par litre : 1 gr. 48

AzU : — 0 gr. 689

NH⁴F : — 0 gr. 052

NF : — 0 gr. 042

Coefficient d'acidose : 5,89

d'où diminution considérable.

OBSERVATION XI

Claude Bernard. Salle Dujardin n° 1

Corm.?, 29 ans, représentant de commerce.

Début par hémoptysies répétées. Température 47,5-38 degrés. Anorexie. B. K. dans les crachats. Foie augmenté de volume. Bacillose étendue à droite.

Examen des urines le 1^{er} octobre. — Volume de vingt-quatre heures, 600 centimètres cubes jaune rougeâtre, troubles, sans dépôt.

Densité : 1.027
Urée, par litre : 18 gr. 52
AzU : — 8 gr. 63
NH³F : — 0 gr. 985
NF : — 0 gr. 810
Coefficient d'acidose : 9,06

Examen des urines le 11 octobre, après traitement. —
Volume des vingt-quatre heures, 800 centimètres cubes jaune orangé, troubles, sans dépôt.

Densité : 1.015
Urée, par litre : 12 gr. 74
AzU : — 5 gr. 93
NH³F : — 0 gr. 475
NF : — 0 gr. 390
Coefficient d'acidose : 6,18

OBSERVATION XII

Pavillon Potain. Isolement n° 2

Mme Pig..., 29 ans. Bacilliose localisée du poumon droit.
Température 37-38 degrés. Etat général assez bon. Grosse expectoration matinale avec B. K. Léger amaigrissement.
Bon état gastro-intestinal.

Urines du 7 octobre. — Volume des vingt-quatre heures, 1.000 centimètres cubes jaune pâle, limpides avec léger dépôt.

Densité : 1.018
Urée par litre : 14 gr. 51
AzU : — 6 gr. 76
NH³F : — 0 gr. 809
NF : — 0 gr. 665
Coefficient d'acidose 8,92

Après huit jours de traitement le coefficient tombait à 6,8.

Ces résultats comme on le voit sont très concluants. M. Monceaux a montré que le coefficient d'acidose est le meilleur critérium que l'on possède pour suivre l'amélioration de la nutrition chez les bacillaires. D'après les chiffres que nous venons de donner il semble que la poudre de thyroïde à petites doses modifie heureusement le métabolisme troublé des tuberculeux, et soit susceptible de prendre une plus grande place dans la thérapeutique de cette affection.

Les autres moyens d'agir sur l'activation des oxydations par conséquent sur l'acidose

1° *Les cures d'air.* — Depuis bien longtemps on a remarqué le bienfait des cures d'air dans le traitement des affections pulmonaires et l'on peut dire que même à l'heure actuelle ce sont les cures rationnelles et prolongées dans l'air ozonisé des campagnes qui fournissent les meilleurs résultats. On les employait empiriquement devant les améliorations obtenues sans se douter qu'en accélérant ainsi considérablement les échanges on était en contradiction formelle avec les idées classiques sur la nutrition des tuberculeux qui voient chez ces malades des échanges et des combustions exagérées.

En particulier on avait remarqué que les séjours

des malades dans les *bois de pins* leur étaient particulièrement favorables. On pensait ainsi que les odeurs balsamiques respirées dans ces futaies exerçaient leurs heureux effets par la présence de dérivés phénoliques évaporés des pins. M. Monceaux a montré que l'explication est tout autre : sous l'influence des rayons solaires il s'évapore en effet des pins de notables proportions d'un carbure spécial : le pinène, principal constituant de l'essence de térébenthine. Ce pinène se répand dans l'air et sous l'influence des rayons ultra-violets a la propriété de provoquer la polymérisation de l'oxygène de l'air pour former les composés o^3 et o^2 qui constituent l'*ozone*.

On peut caractériser cet ozone dans les bois de pins grâce à un réactif spécial à l'iodure de potassium tournesolé : les propriétés synthétisantes du pinène sont d'ailleurs connues depuis longtemps. C'est justement à cet état physique particulier de l'air, à la présence de cet ozone qu'il faut attribuer l'action bienfaisante des cures d'air sur la nutrition des tuberculeux. Cette action bienfaisante se traduit naturellement par une chute de l'acidose, M. Monceaux l'a vérifié.

2° *Les catalyseurs oxydants.* — On sait que les processus d'oxydation dans l'organisme sont réglés non pas par l'oxygène seul mais par des ferments oxydants utilisant vraisemblablement des corps comme le manganèse, l'iode, le cuivre, etc., comme auto-oxydateurs. Ces ferments oxydants se comportent comme des catalyseurs, leur courbe d'activité

étant la même que celle de ces derniers. Leur rôle dans l'organisme est considérable ce dernier devant opérer chaque jour, sans élever sa température, la destruction de 100 grammes d'albumine, 75 grammes de graisses et plus de 350 grammes d'hydrates de carbone.

M. Monceaux a insisté sur la diminution du pouvoir oxydant du sérum des tuberculeux : il semble que chez ces malades les oxydases aient perdu de leur activité peut-être parce qu'elles ne peuvent plus utiliser les éléments de catalyse à leur disposition.

C'est pourquoi on a préconisé comme moyen thérapeutique l'administration de catalyseurs spéciaux des réactions d'oxydation comme le sont peut-être l'iode, l'arsenic, le fer, le manganèse, à très faibles doses. L'action bienfaisante de l'opothérapie thyroïdienne sur l'acidose agit peut-être de cette façon mais comme l'écrivait M. Monceaux « Il reste à trouver un catalyseur actif capable d'accélérer *in vivo* les réactions chimiques. »

C'est à ce sujet du plus haut intérêt que M. Monceaux consacre toutes ses recherches depuis de nombreux mois. Tout ce qu'il nous permet d'en dire c'est qu'il va bientôt publier des résultats.

Les catalyseurs minéraux en effet employés jusqu'ici s'ils sont actifs *in vitro* sont loin de présenter les mêmes propriétés une fois dans l'organisme car n'étant pas dans un *état vital* particulier, l'organisme ne saurait s'en servir.

Ceci nous amène à parler des belles expériences du professeur Richet sur l'action des sucs de viande crue dans la tuberculose. Il a constaté que des chiens tuberculisés nourris à la viande crue résistent alors que les autres, pareillement tuberculisés mais autrement nourris meurent tous sans exception.

Sur l'homme, il a pu observer de nombreuses améliorations avec augmentation de poids, accroissement de la force musculaire, fixation d'azote et de phosphore. M. Monceaux d'autre part nous a dit par ce traitement avoir noté la diminution de l'acidose.

Les bienfaits de ce traitement viennent encore une fois confirmer la théorie de M. Monceaux. En effet Batelli et Stern montrèrent en 1907 que les extraits des tissus animaux avaient le pouvoir d'activer *in vitro* les oxydations organiques des tissus, ce qu'ils constatèrent par l'augmentation considérable des échanges respiratoires. Ils n'ont pu réussir à isoler le corps doué de cette curieuse propriété renfermé dans les muscles rouges.

Faut-il attribuer à ce corps les heureux effets observés sur la nutrition des malades ? D'après les travaux de M. Monceaux tout porte à le croire et il semble que l'on ait là un catalyseur vivant susceptible d'activer les oxydations ralenties des tuberculeux. A quel groupe de corps appartient ce produit : vitamines ou ferments oxydants ? c'est ce que les

prochaines communications de M. Monceaux nous apprendront.

Sous l'influence de ce produit, l'organisme tuberculeux pourrait de nouveau utiliser les produits fournis par son hydrolyse digestive et poursuivre les synthèses nécessaires à l'édification de ses tissus ; ce serait le moyen le plus énergique que nous possédions pour activer les échanges et favoriser la résistance à l'injection tuberculeuse.

Enfin pour terminer ces quelques observations thérapeutiques nous ne devons pas oublier de dire qu'il est indispensable de proscrire absolument au tuberculeux l'usage de tout produit pouvant entraver sa nutrition.

Au premier rang de ces corps se trouvent les médicaments comme le phénol, la créosote, le gaïacol que la mode fait formuler dans le traitement de la bacillose. Ces médicaments sont d'abord des toxiques du foie qui ont la propriété à la longue de provoquer sa dégénérescence graisseuse, fait constaté depuis longtemps ; de plus Pissavy et Monceaux ont à la Société de Thérapeutique appelé l'attention sur le rôle *anti-oxygène* de ces corps vis-à-vis de la nutrition générale, les travaux de Mouren et Dufraisse ayant prouvé l'arrêt des processus d'oxydation en présence de ces corps.

Il résulte des faits que nous avons exposés que cette thérapeutique est absolument irrationnelle et qu'il faut au contraire intensifier le plus possible les oxydations des tuberculeux.

Telles sont en somme les idées et les observations sur l'acidose des tuberculeux et ses conséquences que nous avons tenues à exposer dans cette thèse.

Il y a encore un fait sur lequel les travaux récents de Blum à Strasbourg viennent d'appeler l'attention mais que nous n'avons pas eu le temps d'aborder dans nos recherches : c'est le rôle de l'acidose sur la déminéralisation et en particulier sur la libération du calcium ultra filtrable.

L'acidose des tuberculeux doit certainement avoir une très grande influence sur l'équilibre des éléments minéraux de leur sérum, nous espérons que de prochains travaux nous le montreront.

CONCLUSIONS

I. — Les travaux de Monceaux sur la nutrition azotée des tuberculeux ont montré que ces malades loin d'avoir des échanges exagérés ont une nutrition très ralentie par suite de l'insuffisance de leurs oxydations. Ce ralentissement des oxydations entraîne un état d'acidose.

II. — Cet état d'acidose se traduit par une élévation de l'ammoniaque urinaire qui peut s'expliquer par deux processus.

1°) Une insuffisance fonctionnelle du foie considéré comme organe transformateur d'ammoniaque en urée.

2°) Une intoxication acide résultant de la production des composés acides dans l'organisme, acides brûlés à l'état normal.

III. — Nous avons suivi l'étude de l'acidose dans la tuberculose par le coefficient de Maillard-Lanzenberg qui apprécie la quantité d'ammoniaque formée par rapport à l'urée. Nos observations prouvent que ce rapport est augmenté dans la tuberculose et s'élève d'autant plus que l'état est plus grave. Le coefficient d'acidose s'abaisse, si l'état général s'améliore, c'est

le meilleur moyen de suivre la nutrition des tuberculeux.

IV. — Nous avons pu constater dans l'urine des bacillaires la présence de l'acétone, décelable par le réactif de Nessler. Ceci confirme le syndrome d'acidose.

V. — L'acidité organique des tuberculeux augmente à mesure que la maladie s'aggrave.

VI. — Les meilleurs moyens thérapeutiques d'action sur l'acidose consistent dans l'administration de poudre de thyroïde à petites doses dont l'action est nette sur le coefficient d'acidose.

Les autres bons moyens d'agir sur l'activation des oxydations et par conséquent sur l'acidose, sont :

Les cures d'ozone.

L'administration des catalyseurs spéciaux des réactions d'oxydations.

Il est indispensable en outre de proscrire tout ce qui peut ralentir la nutrition des malades, en particulier les anti-oxygènes comme le phénol, le gaïacol, la créosote, etc.

Vu : le Président de la thèse,
CARNOT

Vu : le Doyen,
ROGER

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris,
P. APPELL

BIBLIOGRAPHIE

- Monceaux (R.)*. — Le métabolisme protéique dans la tuberculose pulmonaire. Paris, Librairie Legrand, 1924.
- Pissavy et Monceaux*. — Les anti-oxygènes et le traitement de la tuberculose (Société de Thérapeutique, juin 1924).
- Monceaux (R.)*. — Comment doit-on concevoir la nutrition azotée des tuberculeux (*In l'Art. Médical*, janvier 1925).
- Lanzenberg*. — L'ammoniaque et l'urée. Thèse de Paris, 1912.
- Lambling*. — Précis de biochimie. Masson, 1921.
- Mitilescu*. — Berliner Klinische Wochenschrift, 1902.
- Bougault et Gros*. — Journal de Pharmacie et de Chimie, t. XXVI, 1922.
- Richet (Ch.)*. — C. R. Ac. des Sc., t. 178, n° 21, 1924.
- Blum*. — C. R. Soc. Biol., décembre-janvier 1924.
- Weismann-Netter*. — Thèse de Paris, 1925.
- Nash et Benedikt*. — J. of. biol. Chem., XLVIII, 463.
- Ambard et Schmidt*. — Arch. des malad. des voies urinaires, 1922 (C. R. Soc. biol., 8 avril 1922).

Imp. de la Faculté de Méd. Jouve et Cie éditeurs 15, rue Racine, Paris — 6636-25
